

# Media Medika Muda

Copyright©2017 by Medical Faculty of Diponegoro University

Volume 2, Nomor 1

ARTIKEL ASLI

Januari – April 2017



## PERBEDAAN KADAR IL-8 PADA PENDERITA KUSTA TIPE MB DENGAN REAKSI REVERSAL

Renni Yuniati<sup>1)</sup>

*THE IL-8 DIFFERENCES BETWEEN TYPE MB LEPROSY AND LEPROSY REVERSAL REACTION*

### ABSTRACT

**Background:** Leprosy, a chronic infectious disease with the main difficulties the management of leprosy reactions. Leprosy reversal reaction is a reaction type 1. Some studies have shown an increase in IL-6, IL-8 in the reversal reaction. Interleukin-8 is a specific neutrophil chemotactic factor. The main effect of IL-8 is the activation and recruitment of neutrophils to the site of infection. This objective is knowing the difference difference in levels of IL-8 in patients with and without multibacillary leprosy reversal reactions.

**Methods:** The study design was observational analytic with cross-sectional approach. Based on the sample calculations, response group totaling 28 samples, the non reaction totaling 28 samples so that the whole sample is 56 people. Examined serum levels of IL-8 by ELISA is then calculated by different test levels of IL-8 between the two groups by Mann Whitney Test.

**Results:** The results of this study are significant differences in the levels of IL-8 between the two groups, was obtained  $p > 0.05$ .

**Conclusion:** There are differences in the levels of IL-8 in patients with leprosy reversal reactions.

**Keywords:** leprosy multibacillary type, reversal reactions, IL-8

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Kusta merupakan penyakit infeksi kronis dengan kesulitan utama penatalaksanaan reaksi kusta. Reaksi reversal merupakan reaksi kusta tipe 1. Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan IL-6, IL-8 pada reaksi reversal. Interleukin-8 merupakan faktor kemotaktik spesifik neutrofil. Efek utama IL-8 adalah aktivasi dan rekrutmen netrofil ke lokasi infeksi. Studi ini bertujuan mengetahui perbedaan perbedaan kadar IL-8 pada pasien kusta multibasiler dengan dan tanpa reaksi reversal.

**Metode:** Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Berdasarkan perhitungan sampel, kelompok reaksi berjumlah 28 sampel, kelompok non reaksi berjumlah 28 sampel sehingga sampel keseluruhan adalah 56 orang. Dilakukan pemeriksaan kadar IL-8 serum dengan metode ELISA kemudian dihitung dengan uji beda kadar IL-8 antara 2 kelompok dengan Uji T2 sampel bebas.

**Hasil:** Hasil penelitian ini terdapat perbedaan bermakna kadar IL-8 diantara dua kelompok, didapatkan  $p > 0,05$ .

**Simpulan:** Terdapat perbedaan kadar IL-8 pada pasien kusta dengan reaksi reversal.

**Kata kunci:** Kusta tipe multibasiler, reaksi reversal, IL-8

<sup>1)</sup> Staf Pengajar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

## PENDAHULUAN

Kusta merupakan penyakit infeksi kronis menular yang dapat disembuhkan tetapi menyebabkan morbiditas tinggi terkait kecacatan dan disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium leprae* yang bersifat obligat intraseluler. Bakteri tersebut menyerang sel saraf perifer, kemudian menyerang kulit, mukosa mulut, saluran nafas bagian atas, system retikuloendotelial, mata, otot, tulang dan testis, kecuali susunan saraf pusat. Reaksi kusta merupakan episode akut dari penyakit kusta dengan gejala konstitusi, aktivasi, dan atau timbul efloresensi baru pada kulit. Reaksi kusta terdiri dari 2 tipe yaitu tipe 1 (reaksi reversal) dan tipe 2 (eritema nodosum leprosum).<sup>1</sup>

Reaksi Reversal merupakan reaksi hipersensitivitas tipe IV yang sering terjadi pada kusta tipe *borderline* sebagai akibat respon imun seluler terhadap antigen *M. leprae* dan dikarakteristikan sebagai inflamasi akut dari lesi kulit yang sebelumnya sudah ada. Sekitar 95% dari RR terjadi secara simultan bersamaan dengan diagnosis kusta atau selama MDT. Reaksi Reversal pada umumnya terjadi pada saat 6 bulan pertama pengobatan MDT, terutama pada kusta tipe BT dan BB. Pada tipe BL juga dapat ditemukan dengan interval yang lebih lama saat pemberian MDT. Manifestasi klinis dari RR berupa lesi kusta yang menjadi lebih banyak dan lebih aktif secara mendadak dengan atau tanpa ulserasi, oedema, dan dapat terjadi neuritis hingga kerusakan saraf permanen. Pada pemeriksaan *bacterial index* (BI) saat RR seringkali negatif atau terjadi penurunan drastis dari BI yang sebelumnya positif. Secara klinis pasien kusta seringkali mengeluh karena secara kosmetik terlihat adanya lesi kulit yang membengkak. Hal tersebut sering menyebabkan putusnya terapi karena pasien menganggap reaksi reversal sebagai kegagalan terapi.<sup>1,2</sup>

Interleukin 8 (IL-8) adalah kemokin yang pertama kali dilaporkan, merupakan kemokin paling poten untuk menarik neutrophil. IL-8 diproduksi oleh berbagai jenis sel, termasuk sel mast, monosit, makrofag, neutrophil, limfosit, sel T, fibroblast, sel endotelial, dan sel epitelial, setelah terpapar antigen atau stimulan radang (iskemia atau trauma). Efek utama IL-8 adalah aktivasi dan rekrutmen netrofil ke lokasi infeksi. Selain itu IL-8 juga menarik sel NK, sel T, basophil dan GM-CSF-

primed atau eosinophil IL-3 primed.<sup>3-5</sup>

Perbedaan IL-8 antara penderita kusta dengan reaksi reversal dan non reaksi reversal belum diketahui secara individual dan kombinasi, hanya disebutkan pada monosit pasien kusta tipe BT meningkat lebih tinggi dibandingkan orang sehat.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar IL-8 pada kusta dengan reaksi reversal dan non reversal.

## METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross sectional* karena semua variabel diperiksa pada orang yang sama dan saat pemeriksaannya bersamaan yaitu pada lesi kulit pasien kusta yang sedang mengalami RR dan yang tidak mengalami RR (sebagai pembandingan).

Sampel penelitian ini adalah pasien kusta yang berobat ke Rumah Sakit Donorojo Jepara, pemilihan subjek penelitian dilakukan dengan cara *consecutive sampling* dan perlakuan dengan *double blind*. Kriteria eksklusi adalah pasien Kusta yang memenuhi kriteria WHO berusia 20–60 tahun dalam keadaan RR sebagai kelompok kasus, pasien kusta yang tidak dalam keadaan RR sebagai kelompok pembandingan (kontrol), menyetujui dan menandatangani formulir *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah pasien kusta dalam keadaan hamil dan pasien kusta dengan adanya penyakit inflamasi akut yang lain. Analisis data dilakukan dengan uji normalitas dan homogenitas terhadap data umur, jenis pekerjaan. Faktor perancu dikendalikan pada proses randomisasi. Batas derajat kemaknaan yang ditetapkan adalah  $p < 0,05$  dengan interval kepercayaan 95%. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

## HASIL

Subyek dari penelitian ini adalah pasien rawat jalan Poliklinik Kusta RSUD Kusta Donorojo Jepara yang menderita kusta tipe Multibasiler (MB) usia 20–60 tahun, yang mendapatkan terapi MDT lebih dari 6 bulan. Selama periode Agustus 2014 sampai dengan November 2014 didapatkan 56 subyek penelitian, terdiri atas 28 pasien kusta tipe MB tanpa reaksi reversal dan 28 pasien kusta tipe MB dengan

reaksi reversal. Sampel darah diolah dan diperiksa di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

Rerata lama terapi dengan MDT (lebih dari 6 bulan) pada subyek penelitian kelompok pasien kusta tipe MB tanpa reaksi reversal adalah 7(6-12) bulan, untuk rerata kelompok pasien kusta tipe MB dengan reaksi reversal adalah 8(6-12) bulan.

### Hasil Pemeriksaan Kadar IL-8 pada pasien kusta tipe MB tanpa reaksi reversal

Hasil dari pemeriksaan kadar IL-8 dengan menggunakan metode ELISA menunjukkan dari 17 pasien kusta MB tanpa reaksi reversal tersebut didapatkan rerata  $2,68 \pm 0,905$  pg/mL.

### Hasil Pemeriksaan Kadar IL-8 pada pasien kusta tipe MB dengan reaksi reversal

Hasil dari pemeriksaan kadar IL-8 dengan menggunakan metode ELISA menunjukkan dari 14 pasien kusta MB dengan reaksi reversal tersebut didapatkan rerata  $6,64 \pm 1,420$  pg/mL. Berikut di bawah ini adalah rerata nilai kadar IL-8 serum berdasarkan kelompok pasien kusta tipe MB tanpa reaksi reversal dengan reaksi reversal.

**Tabel 1.** Rerata nilai kadar IL-8 serum berdasarkan kelompok pasien kusta tipe MB tanpa reaksi reversal dengan reaksi reversal

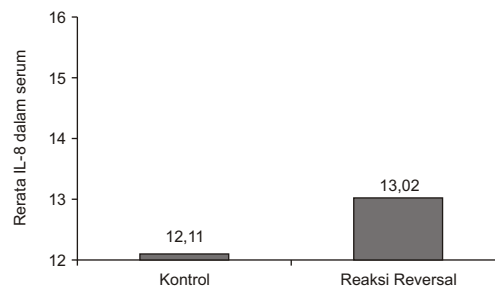
| Kelompok        | <i>n</i> | Rerata $\pm$ Simpangan baku | <i>p</i> |
|-----------------|----------|-----------------------------|----------|
| Kontrol         | 28       | $2,68 \pm 0,905$            | 0,000    |
| Reaksi Reversal | 28       | $6,64 \pm 1,420$            |          |

Terdapat peningkatan yang signifikan ( $p < 0.05$ ) ekspresi IL-8 pada jaringan kelompok reaksi reversal dibandingkan dengan kelompok non reaksi reversal.

### Perbedaan kadar IL-8 pada kelompok pasien kusta tipe MB tanpa reaksi reversal dan dengan reaksi reversal

Pada penelitian ini peneliti akan membuktikan adanya perbedaan kadar serum IL-8 pada pasien kusta tipe MB yang mengalami reaksi reversal dan yang tidak mengalami reaksi reversal. Pada penelitian ini peran Interleukin-8 (IL-8) diteliti

dengan cara membandingkan variabel pada pasien kusta tipe MB yang mengalami reaksi reversal dengan yang tidak mengalami reaksi reversal dengan riwayat terapi dengan MDT lebih dari 6 bulan.



**Gambar 1.** Rerata nilai kadar serum IL-8 pada kedua kelompok subyek penelitian, tampak rerata kadar serum IL-8 pada kelompok pasien kusta tipe MB dengan reaksi reversal lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tanpa reaksi.

Gambaran histogram diatas menunjukkan pada semua terjadinya peningkatan yang signifikan.

## PEMBAHASAN

Pada pasien kusta lama terapi MDT kelompok tipe MB dengan reaksi reversal didapatkan pada 6 sampai 12 bulan dengan rerata 8,64 bulan. Menurut kepustakaan ada berbagai faktor yang dianggap sering mendahului timbulnya reaksi kusta antara lain : setelah pengobatan anti kusta yang intensif, infeksi rekuren, pembedahan, stres fisik, imunisasi, kehamilan, saat-saat melahirkan. Reaksi reversal sering terjadi pada satu tahun pertama setelah pengobatan antimikroba yang efektif karena basil telah menjadi granular atau mati yang melepaskan antigen untuk membentuk kompleks antigen antibodi sebagai penyebab reversal. Manifestasi klinis akibat pembentukan kompleks imun tergantung pada perbandingan relatif antara kadar antigen-antibodi. Lystirini dkk melaporkan episode reversal terjadi 81% dalam masa MDT, 8% setelah MDT selesai, dan hanya 11% reversal pada saat terdiagnosa kusta. Pocaterra dkk melaporkan 58% reversal terjadi setelah menyelesaikan MDT selama 12 bulan.<sup>6-9</sup>

Hasil pemeriksaan kadar IL-8 pada pasien kusta tipe MB dengan reaksi reversal didapatkan rerata  $6,64 \pm 1,420$  pg/mL. Kepustakaan menyebutkan bahwa produksi IL-8 yang berlebihan selalu

dikaitkan dengan penyakit peradangan, seperti asma, lepra, psoriasis, dll. Interleukin 8 (IL-8) juga dapat menginduksi perkembangan tumor sebagai salah satu efek angiogenik yang ditimbulkan, selain vaskularisasi. Pada *screening* pasien kusta tipe MB sebelum pengambilan sampel darah peneliti sudah melakukan beberapa tahapan untuk menyingkirkan kriteria-kriteria yang menjadi perancu kadar serum IL-8. Peningkatan IL-8 juga dapat ditemukan pada penyakit peradangan seperti hepatitis, arthritis, dll.<sup>10,11</sup>

Reaksi reversal terjadi pada hampir semua pasien tipe T,BT, BB pada lebih dari 75 persen kasus tetapi juga tidak jarang pada pasien dengan BL. Waktu *median* dari onsetsnya adalah hampir 1 tahun setelah onset pengobatan. Secara klinis reaksi ini mempunyai kekhasan yaitu edema yang berkembang pada kulit yang secara klinis sehat, dan berhubungan dengan demam anoreksia dan malaise. Diagnosis reaksi reversal biasanya tidak sulit, karena keadaan klinis dan gambaran histologiknya khas dan respon terhadap kortikosteroidseringkah dramatis.<sup>1,2,12,13</sup>

Reaksi kusta merupakan episode akut dari penyakit kusta dengan gejala konstitusi, aktivasi, dan atau timbul efloresensi baru di kulit. Reaksi kusta terdiri dari 2 tipe yaitu tipe-1 atau disebut sebagai reaksi reversal yang merupakan respon imunitas seluler dan tipe-2 atau disebut sebagai eritema nodosum leprosum yang merupakan respon imunitas humoral.<sup>12,14</sup>

*Interleukin 8* (IL-8) merupakan faktor kemotaktik spesifik neutrofil dan juga diklasifikasikan sebagai anggota keluarga kemokin CXC (*Cysteins X Cysteins*). *Interleukin-8* diproduksi berbagai macam sel seperti sel mast, monosit, makrofag, neutrofil, limfosit, sel endotel, dan sel epitel setelah stimulasi dengan IL-1a, IL-1b, IL-17, TNF-a atau TLRs. Reseptor IL-8 adalah CXCR1 (IL-8RA) dan CXCR2 (IL-8RB). Efek utama dari IL-8 adalah aktivasi dan rekrutmen neutrofil ke lokasi infeksi. Dari beberapa kemokin yang memicu kemotaksis neutrofil, IL-8 merupakan *chemoattractant* yang terkuat.<sup>3,4,10</sup>

Kadar TNF- $\alpha$  yang berlebihan, IL-6 dan IL-8 yang meningkat pada serum penderita reaksi reversal menandakan bahwa respon imun seluler sangat berperan terhadap mekanisme terjadinya reaksi reversal. TNF- $\alpha$  berasal dari beragam sel terutama fagosit mononuklear dan sel T yang

diaktifkan oleh antigen, *natural killer cell* (sel NK) dan sel *mast*. Efek biologinya dapat berpengaruh baik secara lokal maupun sistemik, serta dapat bersifat protektif maupun patologis tergantung konsentrasi, lama pajanan, dan tersedianya mediator lain pada lingkungan seluler. Produksi lokal dapat meningkatkan pertahanan tubuh terhadap patogen dengan memberikan respon inflamasi yaitu menyebabkan datangnya neutrofil dan monosit ke tempat infeksi serta mengaktifkan sel-sel tersebut untuk membunuh mikroba, memacu ekspresi *vascular cell adhesion molecule* (VCAM), merangsang makrofag mensekresi kemokin dan menginduksi kemotaksis, merangsang fagosit mononuklear untuk mensekresi IL-1 dengan efek yang sama dengan TNF- $\alpha$  dan sebagainya. Seperti diketahui bahwa neutrofil berguna untuk pergerakan sel, meliputi E-selectin yang diregulasi oleh IL-1 $\beta$ . Aktivasi *Toll-Like Receptor 2* (TLR2) secara *in vitro* menginduksi IL-1 $\beta$  yang bersama dengan *Interferon gamma* (IFN- $\gamma$ ) akan merangsang ekspresi E-selectin dan perlekatan neutrofil pada sel endotel.<sup>4,10,15</sup>

Kompleks imun dan atau komponen mikrobakterial mengaktifkan Fc reseptor dan *Toll Like Receptor* (TLR) menginduksi sitokin proinflamasi seperti IL-8 dan IL-1 $\beta$ . Interleukin-1 $\beta$  bersama dengan IFN- $\gamma$  menginduksi ekspresi E-selectin pada sel endotelial, sehingga langkah pertama dari perekrutan neutrofil, adhesi dan bejalan sepanjang dinding endotelial. Langkah ini diinhibisi oleh *thalidomide*. Interaksi neutrofil dengan ICAM serta dengan aktivator mediator integrin lainnya mengakibatkan penangkapan dan aktivasi. Glikosaminoglikan (GAG) (seperti *heparan sulfate*) dan protein ekstraselular (seperti PAI-1) mempromosikan penyajian kemokin (IL-8) pada permukaan endotel untuk mengaktifkan neutrofil dan kemotaksis. Dari beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan peningkatan IL-4, IL-6 dan IL-8, yang kemotaktik untuk neutrofil dan dibuktikan secara histologis dengan adanya infiltrasi neutrofil pada lesi reaksi reversal.<sup>5</sup>

Pada penelitian sebelumnya oleh Hasan *et al* (2004) dilaporkan hasil : ekspresi IL-8 dalam kaitannya dengan TNF-a dan TGF- $\beta$  pada monosit pasien lepromatosa tipe LL meningkat lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol orang sehat. Pada kontrol tidak terdapat ekspresi IL-8, TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$ . Hal tersebut membuktikan bahwa IL-8,



TNF- $\alpha$  dan TGF- $\beta$  mempunyai peran penting pada infeksi *M.leprae*.<sup>10</sup>

Menurut kepustakaan infeksi leprosi lepromatosa umumnya berhubungan dengan kurang atau tidak adanya respon dari sel T dan hilangnya sekresi dari INF- $\gamma$ . Kemokin seperti IL-8, MCP-1 dan MIP-1 $\beta$  memiliki fungsi yang diketahui untuk mengaktivasi neutrofil dan limfosit pada tempat infeksi mikobakterium. Pada pasien lepromatosa, kemokin dapat berperan penting pada penarikan sel dimana sel T dan monosit *derived proinflammatory cytokin* sangat rendah. *Leukosit attracting kemokin* seperti CXC *chemokine interleukin-8* (IL-8), *macrophag chemotaktik protein-1* (MCP-1), dan *macrophag inhibitor protein-1 $\beta$*  (MIP-1 $\beta$ ), diproduksi oleh makrofag, sel epitelial dan sel mast telah menunjukkan peran dalam penarikan neutrofil dan limfosit pada tempat infeksi mikobakterium. *Interleukin-8* terstimulasi pada respon untuk *M.lepromatosa*, *M.tuberculosis* dan komponen selulanya, *M.bovis* dan *M.avium*. Kemokin ini telah diketahui menarik sel secara selektif pada populasi leukosit untuk granuloma.<sup>16,17</sup>

Dari penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar serum IL-8 pada pasien kusta tipe MB dengan dan tanpa reaksi kusta didapatkan hasil kadar serum IL-8 dengan menggunakan metode ELISA menunjukkan dari 28 pasien kusta MB tanpa reaksi reversaltersebut didapatkan rerata  $2,68 \pm 4,31$  pg/mL. Sedang hasil dari pemeriksaan kadar serum IL-8 dengan menggunakan metode ELISA menunjukkan dari 14 pasien kusta MB dengan reaksi reversal tersebut didapatkan rerata  $6,64 \pm 1,420$  pg/mL.

Uji beda kadar IL-8 terhadap kedua kelompok subyek penelitian ini dilakukan dengan *T-Test* karena distribusi data normal. Hasil yang didapatkan rerata nilai kadar serum IL-8 pada kelompok pasien kusta tipe MB dengan reaksi reversal lebih tinggi dibanding dengan kelompok pasien kusta tipe MB yang tidak mengalami reaksi reversal dengan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ )

Peningkatan kadar IL-8 pada kelompok pasien kusta tipe MB dengan reaksi reversal memberi kesan bahwa *Interleukin-8* (IL-8) berperan terhadap terjadinya reaksi reversal. Dari beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan peningkatan IL-4, IL-6 dan IL-8, yang kemotaktik untuk neutrofil dan dibuktikan secara histologis dengan adanya infiltrasi neutrofil pada lesi reaksi reversal. Efek

utama dari IL-8 adalah aktivasi dan rekrutmen neutrofil ke lokasi infeksi. Dari beberapa kemokin yang memicu kemotaksis neutrofil, IL-8 merupakan *chemoattractant* yang terkuat.

Pada pengujian lebih lanjut terdapat perbedaan rerata kadar IL-8 pada kelompok pasien kusta tipe MB yang mengalami reaksi reversal dengan yang tidak mengalami reaksi reversal didapatkan hasil yang bermakna. Hal tersebut sudah sesuai dengan teori bahwa peningkatan kadar IL-8 pada kelompok pasien kusta tipe MB dengan reaksi reversal memberi kesan bahwa *Interleukin-8* (IL-8) berperan terhadap terjadinya reaksi reversal.

### Keterbatasan Penelitian

Peneliti menyadari terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini, diantaranya:

1. Pada penelitian ini hanya dilakukan pemeriksaan nilai kadar serum IL-8, mungkin akan lebih baik hasilnya bila ditunjang juga dengan pemeriksaan imunohistokimia pada jaringan lesi reaksi reversal.
2. Peneliti belum dapat melakukan pemeriksaan penunjang spesifik untuk mengetahui ada atau tidaknya penyakit inflamasi atau infeksi selain reaksi reversal, yang menjadi faktor perancu terhadap hasil kadar IL-8 serum akibat keterbatasan biaya.
3. Peneliti belum dapat melakukan pemeriksaan berkaitan dengan faktor-faktor lain yang dapat memicu maupun menghambat kadar IL-8 serum.

### SIMPULAN

1. Rerata kadar IL-8 dari 17 sampel penelitian pasien kusta tipe MB tanpa reaksi reversal adalah  $2,68 \pm 0,905$  pg/mL
2. Rerata kadar IL-8 dari 14 sampel penelitian pasien kusta tipe MB dengan reaksi reversal adalah  $6,64 \pm 1,420$  pg/mL
3. Terdapat rerata nilai kadar IL-8 yang meningkat pada kelompok pasien kusta tipe MB dengan reaksi reversal.
4. Terdapat perbedaan yang bermakna pada nilai kadar IL-8 ( $p=0,00$ ) antara kelompok pasien kusta tipe MB dengan reaksi reversal dan tanpa reaksi reversal.

## Saran

1. Perlu dilakukan penelitian dengan sampel yang lebih besar.
2. Perlu dilakukan penelitian imunohistokimia kadar IL-8 pada jaringan lesi pasien kusta tipe MB dengan reaksi reversal
3. Perlu diteliti lebih lanjut mengenai faktor-faktor perancu terhadap hasil kadar IL-8.
4. Perlu diteliti lebih lanjut faktor-faktor pencetus reaksi kusta secara imunologis dan cara pencegahannya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Naafs, B. & van Hees, C. L. M. Leprosy type 1 reaction (formerly reversal reaction). *Clin. Dermatol.* 34, 37–50 (2016).
2. Walker, S. L. & Lockwood, D. N. J. Leprosy type 1 (reversal) reactions and their management. *Lepr. Rev.* 79, 372–386 (2008).
3. Chaitanya, V. S. *et al.* Cortisol and proinflammatory cytokine profiles in type 1 (reversal) reactions of leprosy. *Immunol. Lett.* 156, 159–167 (2013).
4. Moubasher, A. E. D. A., Kamel, N. A., Zedan, H. & Raheem, D. E. D. A. Cytokines in leprosy, I. Serum cytokine profile in leprosy. *Int. J. Dermatol.* 37, 733–740 (1998).
5. Lockwood, D. N. J. *et al.* Cytokine and protein markers of leprosy reactions in skin and nerves: Baseline results for the north indian infir cohort. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5, (2011).
6. Turner, D., McGuinness, S. & Leder, K. Leprosy: Diagnosis and management in a developed setting. *Intern. Med.* 145, 109–112 (2015).
7. Wilkinson, R. J. & Lockwood, D. N. J. Antigenic trigger for type 1 reaction in leprosy. *J. Infect.* 50, 242–243 (2005).
8. Menezes, V. M. *et al.* Leprosy reaction as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series of a Brazilian cohort. *AIDS* 23, 641–3 (2009).
9. Nery, J. A. da C. *et al.* Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment: a way to avoid disability in leprosy. *An. Bras. Dermatol.* 88, 787–92 (2013).
10. Hasan, Z., Mahmood, A., Zafar, S., Khan, A. A. & Hussain, R. Leprosy patients with lepromatous disease have an up-regulated IL-8 response that is unlinked to TNF-alpha responses. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 72, 35–44 (2004).
11. Faber, W. R. *et al.* Serial measurement of serum cytokines, cytokine receptors and neopterin in leprosy patients with reversal reactions. *Lepr. Rev.* 75, 274–81 (2004).
12. Fava, V. *et al.* Genetics of leprosy reactions: An overview. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 107, 132–142 (2012).
13. Kesava Reddy, P. & Cherian, A. Relapse in leprosy after multidrug therapy and its differential diagnosis with reversal reaction. *Indian J. Lepr.* 63, 61–69 (1991).
14. Safa, G., Darrieux, L., Coic, A. & Tisseau, L. Type 1 leprosy reversal reaction treated with topical tacrolimus along with systemic corticosteroids. *Indian J. Med. Sci.* 63, 359–62 (2009).
15. Khanolkar-Young, S. *et al.* Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) synthesis is associated with the skin and peripheral nerve pathology of leprosy reversal reactions. *Clin. Exp. Immunol.* 99, 196–202 (1995).
16. Suchonwanit, P., Triamchaisri, S., Wittayakornrerk, S. & Rattanakaemakorn, P. Leprosy Reaction in Thai Population: A 20-Year Retrospective Study. *Dermatol. Res. Pract.* 2015, (2015).
17. Kahawita, I. P., Walker, S. L. & Lockwood, D. N. J. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 83, 75–82 (2008).